



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer:

0 073 502
A1

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: **82107914.2**

Anmeldetag: **28.08.82**

Int. Cl.³: **C 07 F 7/00, C 07 F 7/28,**
A 61 K 31/28, A 61 K 31/74,
A 61 K 9/18

Priorität: **02.09.81 DE 3134709**

Veröffentlichungstag der Anmeldung: **09.03.83**
Patentblatt 83/10

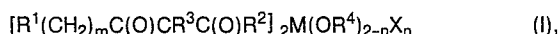
Benannte Vertragsstaaten: **AT BE CH DE FR GB IT LI LU**
NL SE

Anmelder: **Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik**
GmbH, Byk-Gulden-Strasse 2, D-7750 Konstanz (DE)

Erfinder: **Keller, Heimo J., Angelweg 28,**
D-6900 Heidelberg (DE)
Erfinder: **Keppler, Bernhard, Wolfgangstrasse 11,**
D-6900 Heidelberg-Kirchheim (DE)
Erfinder: **Krüger, Uwe, Neuhauser Strasse 11,**
D-7750 Konstanz (DE)
Erfinder: **Linder, Rudolf, Hermann-von-Vicaristrasse 41,**
D-7750 Konstanz (DE)

Antineoplastisch wirkende Metallkomplexe und diese enthaltende Arzneimittel.

Metallkomplexe der allgemeinen Formel I,



worin M Titan, Zirkon oder Hafnium, R¹ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl oder Phenyl, das durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, C₁-C₄-Alkoxy oder Trifluormethyl einfach oder mehrfach substituiert sein kann, R² C₁-C₈-Alkyl oder Phenyl, das durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder Trifluormethyl einfach oder mehrfach substituiert sein kann, R³ Wasserstoff oder Phenyl, R⁴ C₁-C₁₈-Alkyl, das durch Hydroxy, C₁-C₃-Alkylamin oder Alkalisulfonatgruppen substituiert sein kann, oder C₅-C₈-Cycloalkyl, das durch C₁-C₅-Alkylgruppen, Hydroxy oder Alkalisulfonatgruppen substituiert sein kann, X Fluor, Chlor oder Brom, m die Zahl 0 oder 1, aber nicht 0, wenn R¹ die Bedeutung Wasserstoff hat, und n die Zahl 0 oder 1, bedeuten, und, soweit ein Rest R⁴ eine Aminogruppe enthält, deren Hydrohalogenide zeigen bei geringer Toxizität eine sehr gute cytostatische Wirksamkeit. Sie sind zur Herstellung antineoplastisch wirksamer Arzneimittel geeignet.

Antineoplastisch wirkende Metallkomplexe und diese enthaltende Arzneimittel

Technisches Gebiet

- 5 Die Erfindung bezieht sich auf antineoplastisch wirkende Metallkomplexe und diese enthaltende Arzneimittel.

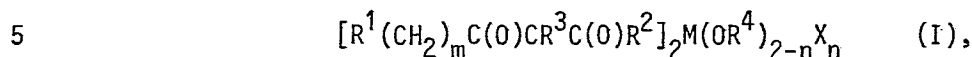
Stand der Technik

- Kürzlich wurde ein die Komplexverbindung cis-Diammindichloroplatin(II) enthaltendes Arzneimittel als Chemotherapeutikum gegen Krebs in den Handel gebracht. Diese unter dem International Nonproprietary Name (INN) Cisplatin bekannte Verbindung hat sich als äußerst potentes Antitumormittel, insbesondere bei der Behandlung von Hodentumoren, aber auch z.B. von Eierstocktumoren und kleinzelligen Bronchialkarzinomen erwiesen. Nachteilig an Cisplatin ist seine relativ große Toxizität. Besonders gravierend sind seine Nephrotoxizität, sowie seine zu bleibenden Gehörschäden führende Wirkung. Nieren- und Gehörschäden werden bereits nach Verabreichung einer einzigen therapeutischen Dosis mit erheblicher Häufigkeit festgestellt. Neben der nephro- und haematotoxischen Wirkung sind für die Patienten vor allem noch die langanhaltende starke Übelkeit und der damit verbundene Brechreiz äußerst unangenehm.

- Es wurden in letzter Zeit zahlreiche andere Platinkomplexe (DE-OS 24 45 418, DE-OS 28 37 237, DE-OS 26 26 559, DE-OS 25 39 179) und Komplexverbindungen anderer Übergangsmetalle als cytostatisch wirkende Mittel vorgeschlagen. In der DE-OS 28 01 355 werden einem braunen amorphen Komplex, gewonnen durch Reaktion von Ascorbinsäure mit einer Titan(III)- und einer Kupfer(II)-verbindung (Molverhältnis 36:1:6) kurative und prophylaktische Wirkungen gegen u.a. Leukämie zugeschrieben. Es wurde berichtet, daß Titanocen-, Zirconocen- und Hafnocendichlorid hemmend gegenüber dem Ehrlich-Ascites-Tumor der Maus wirken [P.Köpf-Maier, B. Hesse, H. Köpf, J.Cancer Res. Clin. Oncol. 96, 43 (1980)]. In der EP-OS 49 486 werden Dihalogenobis-(1,3-diketonato)-zinn-, -titan-, -zirkon- und -hafniumverbindungen mit antineoplastischer Wirksamkeit beschrieben.

Darstellung der Erfindung

Überraschend wurde nun gefunden, daß die Metallkomplexe der allgemeinen Formel I,

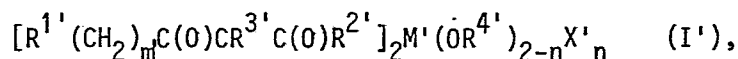


worin

- M Titan, Zirkon oder Hafnium,
 R^1 Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl oder Phenyl, das durch Fluor, Chlor, Brom,
 10 Nitro, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Trifluormethyl einfach oder mehrfach substituiert sein kann,
 R^2 C_1 - C_8 -Alkyl oder Phenyl, das durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Trifluormethyl einfach oder mehrfach substituiert sein kann,
 15 R^3 Wasserstoff oder Phenyl,
 R^4 C_1 - C_{18} -Alkyl, das durch Hydroxy, C_1 - C_3 -Alkylamin oder Alkalisulfonatogruppen substituiert sein kann, oder C_5 - C_8 -Cycloalkyl, das durch C_1 - C_5 -Alkylgruppen, Hydroxy oder Alkalisulfonatogruppen substituiert sein kann,
 20 X Fluor, Chlor oder Brom,
 m die Zahl 0 oder 1, aber nicht 0, wenn R^1 die Bedeutung Wasserstoff hat, und
 n die Zahl 0 oder 1,
 bedeuten, und, soweit ein Rest R^4 eine Aminogruppe enthält, deren Hydro-
 25 halogenide eine interessante cytostatische Wirksamkeit bei günstiger therapeutischer Breite aufweisen und sich als Chemotherapeutikum zur Behandlung von Krebskrankheiten eignen.

Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel enthaltend einen oder
 30 mehrere der Metallkomplexe der vorstehenden allgemeinen Formel I, worin M, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, m und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, insbesondere zur Bekämpfung von Krebskrankheiten.

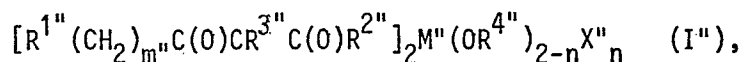
Besonders bevorzugt sind Arzneimittel enthaltend einen oder mehrere
 35 Metallkomplexe der allgemeinen Formel I',



worin

- M' Titan, Zirkon oder Hafnium,
 R^{1'} Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder Phenyl, das durch Fluor, Chlor, Brom,
 Nitro, C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Alkoxy oder Trifluormethyl einfach oder
 5 mehrfach substituiert sein kann,
 R^{2'} C₁-C₆-Alkyl oder Phenyl, das durch C₁-C₂-Alkoxy substituiert sein
 kann,
 R^{3'} Wasserstoff oder Phenyl,
 R^{4'} C₂-C₁₆-Alkyl, das durch Hydroxy, C₁-C₃-Alkylamin oder Alkali-
 10 sulfonatgruppen substituiert sein kann, oder Cyclohexyl, das
 durch C₁-C₄-Alkylgruppen substituiert sein kann,
 X' Fluor oder Chlor,
 m' die Zahl 0 oder 1, aber nicht 0, wenn R^{1'} die Bedeutung Wasserstoff
 hat, und
 15 n die Zahl 0 oder 1,
 bedeuten, und, soweit ein Rest R^{4'} eine Aminogruppe enthält, deren
 Hydrohalogenide.

Besonders bevorzugt sind Arzneimittel enthaltend einen oder mehrere
 20 Metallkomplexe der allgemeinen Formel I",



worin

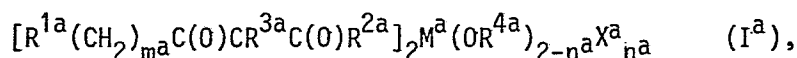
- M'' Titan, Zirkon oder Hafnium,
 R^{1''} Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl, das durch C₁-C₂-Alkoxy sub-
 stituiert sein kann,
 R^{2''} C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl,
 R^{3''} Wasserstoff oder Phenyl,
 30 R^{4''} C₂-C₁₃-Alkyl, das durch ein Hydroxy, ein Di-C₁-C₃-alkylamin oder
 eine Alkalisulfonatogruppe substituiert sein kann,
 oder 1-Isopropyl-4-methyl-cyclohexyl-2,
 X'' Chlor,
 m'' die Zahl 1, falls R^{1''} Wasserstoff bedeutet, und die Zahl 0, falls
 35 R^{1''} Phenyl bedeutet,
 n die Zahl 0 oder 1, bedeuten, und, soweit ein Rest R^{4''} einen Amino-
 rest enthält, deren Hydrochloride.

Besondere Ausgestaltungen der Erfindung sind Arzneimittel enthaltend Verbindungen der vorstehenden Formeln I, I' bzw. I'', worin die Variablen R^1 , $R^{1'}$ bzw. $R^{1''}$, R^2 , $R^{2'}$ bzw. $R^{2''}$, R^3 , $R^{3'}$ bzw. $R^{3''}$, R^4 , $R^{4'}$ bzw. $R^{4''}$, X , X' bzw. X'' , m , m' bzw. m'' und n die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, M , M' bzw. M'' jedoch jeweils nur Titan bedeuten.

Besonders bevorzugt sind Arzneimittel enthaltend Diethoxybis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-titan(IV), Di-(iso-propoxy)-bis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-titan(IV), Bis-(2-hydroxypropoxy)-bis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-titan(IV) und/oder Diethoxybis-(3-phenyl-2,4-pentandionato)-titan(IV).

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formeln I, I' bzw. I'' zur Bekämpfung von Krebserkrankungen sowie zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere von solchen gegen Krebserkrankungen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I^a,



20

worin

M^a Titan, Zirkon oder Hafnium,

R^{1a} Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl oder Phenyl, das durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Trifluormethyl einfach oder mehrfach substituiert sein kann,

25

R^{2a} C_1 - C_8 -Alkyl oder Phenyl, das durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Trifluormethyl einfach oder mehrfach substituiert sein kann,

R^{3a} Wasserstoff oder Phenyl,

30

R^{4a} C_1 - C_{18} -Alkyl, das durch Hydroxy, C_1 - C_3 -Alkylamin oder Alkalisulfonatgruppen substituiert sein kann, oder C_5 - C_8 -Cycloalkyl, das durch C_1 - C_5 -Alkylgruppen, Hydroxy oder Alkalisulfonatgruppen substituiert sein kann, aber nicht unsubstituiertes C_1 - C_4 -Alkyl, falls $R^{1a}(CH_2)_{m^a}C(O)CR^{3a}C(O)R^{2a}$ 2,4-Pentandionato, 1-Phenyl-1,3-butandionato oder 1,3-Diphenyl-1,3-propandionato bedeutet.

35

X^a Fluor, Chlor oder Brom,

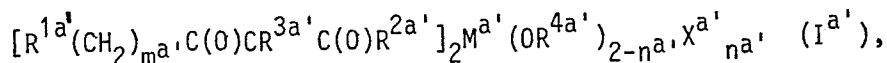
m^a die Zahl 0 oder 1, aber nicht 0, wenn R^{1a} die Bedeutung Wasserstoff hat, und

n^a die Zahl 0 oder 1,

bedeuten, und, soweit R^{4a} eine Aminogruppe enthält, deren Hydrohalogenide sind neu und daher ein weiterer Gegenstand der Erfindung.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I^{a'},

5



worin

- 10 $M^{a'}$ Titan, Zirkon oder Hafnium,
 $R^{1a'}$ Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl oder Phenyl, das durch C_1 - C_2 -Alkoxy substituiert sein kann,
 $R^{2a'}$ Methyl oder Phenyl,
 $R^{3a'}$ Wasserstoff oder Phenyl,
 $R^{4a'}$ C_2 - C_{16} -Alkyl, das durch Hydroxy, Di- C_1 - C_3 -alkylamin oder eine Alkalisulfonatogruppe substituiert sein kann, oder 1-Isopropyl-4-methyl-cyclohexyl-2, aber nicht unsubstituiertes C_2 - C_4 -Alkyl, falls
15 $R^{1a'}(CH_2)_{m^{a'}}C(O)CR^{3a'}C(O)R^{2a'}$ 2,4-Pentandionato, 1-Phenyl-1,3-butandionato oder 1,3-Diphenyl-1,3-propandionato bedeutet,
 $X^{a'}$ Chlor,
20 $m^{a'}$ die Zahl 1, falls $R^{1a'}$ Wasserstoff bedeutet und die Zahl 0 oder 1, falls $R^{1a'}$ Phenyl bedeutet, und
 $n^{a'}$ die Zahl 0 oder 1,
bedeuten, und, soweit $R^{4a'}$ eine Aminogruppe enthält, deren Hydrochloride.
- 25 Besonders bevorzugt sind
Chloro-(2,3-dimethyl-2,3-butandiolato)-bis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-titan(IV),
Chloro-(2-hydroxypropanolato)-bis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-titan(IV),
Bis-(tridecanolato)-bis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-titan(IV) und
30 Diethoxy-bis-(3-phenyl-2,4-pentandionato)-titan(IV).

Unter Hydrohalogeniden werden Hydrochloride, Hydrobromide und Hydroiodide verstanden, wobei Hydrochloride bevorzugt sind.

- 35 Unter einer Alkalisulfonatogruppe wird ein $A-SO_3$ -Rest, wobei A ein Alkalimetall bedeutet, verstanden. Der Natriumsulfonatoest ist bevorzugt.

Unter C_1 - C_{18} -Alkylresten sind verzweigte und geradkettige Alkylreste mit eins bis achtzehn Kohlenstoffatomen zu verstehen. Alkylreste mit mehr als zehn Kohlenstoffatomen sind vorzugsweise unverzweigt.

- 5 Unter C_1 - C_3 -Alkylamin wird Mono- und Di- C_1 - C_3 -alkylamin verstanden, wobei Diethylamin bevorzugt ist.
Unter C_5 - C_8 -Cycloalkyl sind Cycloalkyle mit fünf bis acht Ringkohlenstoffatomen zu verstehen, wobei Cyclohexyl bevorzugt ist.
- 10 Die Herstellung der Metallkomplexe erfolgt entweder durch Umsetzung des entsprechenden Metalltetraalkoholats mit dem entsprechenden Diketon im Molverhältnis 1:2 [A.Yamamoto, S.Kambara, J.Am.Chem.Soc. 79, 4344(1957)] oder durch Umsetzung des entsprechenden Dihalogenobis-(diketonato)-metalls(IV) mit dem entsprechenden Alkohol oder auch dessen
- 15 Alkoholat, vorzugsweise Alkalialkoholat, im Molverhältnis 1:1, wenn ein Monohalogenometall(IV)komplex (n in der allgemeinen Formel I hat die Bedeutung 1) hergestellt werden soll, oder im Molverhältnis 1:2, wenn eine Dialkoholatobisdiketonatometall(IV)komplex (n in der allgemeinen Formel I hat die Bedeutung 0) hergestellt werden soll [D.M.Puri, R.C.
- 20 Mehrotra, J.Ind.Chem.Soc. 39, 499 (1962)]. Bei der Umsetzung eines Dihalogenobis-(diketonato)-metalls(IV)komplexes mit einem Alkohol ist es zweckmäßig, in Gegenwart einer Base zu arbeiten. Als Base wird vorteilhaft Ammoniak eingesetzt, das durch das Reaktionsgemisch geleitet wird. Das entstehende Ammoniumhalogenid ist in den verwendeten Lösungsmitteln nur wenig löslich und kann durch Filtrieren und/oder Zentrifugieren abgetrennt werden. Reste des Ammoniumhalogenids können aus dem Endprodukt durch Sublimation am Hochvakuum entfernt werden. Die Alkoholato-Gruppen der Alkoholato-diketonatometall(IV)komplexe können gegen andere Alkoholato-Gruppen ausgetauscht werden [U.B.Saxena et al.,
- 25 J.Chem.Soc. A 1970, 904; D.M.Puri, R.C.Mehrotra, J.Indian Chem. Soc. 39, 499 (1962)]. Man erhitzt den Alkoholato-diketonatometall(IV)komplex, dessen Alkoholatogruppen ausgetauscht werden sollen, als solchen oder in einem geeigneten Lösungsmittel zusammen mit einem Alkohol, der vorzugsweise im Überschuß eingesetzt wird. Diese Methode eignet sich vor
- 30 allem zum Austausch eines niedrigen Alkoholatanions gegen das Alkoholatanion eines höheren Alkohols. In vielen Fällen kann der Austausch begünstigt werden, indem der freigesetzte Alkohol als Azeotrop abdestilliert

liert wird. Die Reaktionen werden zweckmäßigerweise in einer trockenen Schutzgasatmosphäre, vorzugsweise Stickstoffatmosphäre, und unter Verwendung von wasserfreien Ausgangsstoffen sowie gegebenenfalls sorgfältig getrockneten Lösungsmitteln durchgeführt.

5

Die Umsetzungen werden entweder ohne Lösungsmittel oder in inerten Lösungsmitteln, wie beispielsweise Benzol, n-Hexan, Diethylether, Methylenchlorid oder Chloroform, durchgeführt. Ohne Lösungsmittel kann vor allem dann gearbeitet werden, wenn mindestens einer der Reaktionspartner als Flüssigkeit vorliegt. Soweit einer der Reaktionspartner in dem verwendeten Lösungsmittel unlöslich ist, wird er als Suspension in diesem Lösungsmittel vorgelegt und der lösliche Reaktionspartner gelöst zugetropft.

10

15 Je nach Heftigkeit der Umsetzung wird bei Zimmertemperatur, unter Kühlung oder Erhitzen, beispielsweise am Rückfluß, gearbeitet. Zur Vervollständigung der Umsetzung kann es notwendig sein, das Reaktionsgemisch ein bis drei Tage am Rückfluß zu erhitzen. Bei Umsetzungen, bei denen Halogenwasserstoff freigesetzt wird, ist es vorteilhaft, diesen durch
20 Durchleiten von trockenem Stickstoff durch das Reaktionsgemisch zu vertreiben. Die Reaktionsprodukte werden aus der Reaktionslösung entweder durch Einengen und/oder Abkühlen und/oder durch Zugabe fällender Lösungsmittel, insbesondere Hexan und Petrolether, ausgefällt.

25 Die 1,3-Diketone sind bekannt oder können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Beispielsweise können sie durch Esterkondensation des entsprechenden Arylmethylketons mit Essigsäureethylester bzw. des entsprechenden Arylessigsäureethylesters mit Natriumamid als Kondensationsmittel (J.T.Adams, C.R. Hauser, J.Amer.Chem.Soc. 66, 1220
30 [1944]) erhalten werden. Weiter ist es möglich, durch Zugabe des entsprechenden Arylmethylketons, gelöst in Essigsäureethylester, zu einer Suspension von Natrium in Benzol oder Toluol zu den 1,3-Diketonen zu gelangen (D.W.Brown, S.F.Dyke, M.Sainsbury, G.Hardy, J.Chem.Soc.(c) 1971, 3219). Eine weitere Möglichkeit besteht in der Umsetzung von Aryl-
35 methylketonen mit Acetanhydrid in Gegenwart von Bortrifluorid [H.G. Walker, C.R.Hauser, J.Amer.Chem.Soc. 68, 2742 (1946)]. 1-Benzyl-1,3-

diketone werden durch Kondensation des entsprechenden Phenyllessigsäure-ethylesters mit dem entsprechenden Methylketon in Gegenwart von Natriumamid hergestellt (A.Becker, Helv.Chim.Acta 149, 1114 (1949)).

5 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formeln I^a bzw. $I^{a'}$, worin M^a bzw. $M^{a'}$, R^{1a} bzw. $R^{1a'}$, R^{2a} bzw. $R^{2a'}$, R^{3a} bzw. $R^{3a'}$, R^{4a} bzw. $R^{4a'}$, X^a bzw. $X^{a'}$, m^a bzw. $m^{a'}$ und n^a bzw. $n^{a'}$ die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

10

a) eine Tetraalkoxymetall(IV)verbindung $M^a(OR^{4a})_4$ bzw. $M^{a'}(OR^{4a'})_4$, wobei M^a bzw. $M^{a'}$, R^{4a} bzw. $R^{4a'}$ die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, unter Feuchtigkeitsausschluß in einem inerten Lösungsmittel mit einem Diketon $R^{1a}(CH_2)_{m^a}C(O)CHR^{3a}C(O)R^{2a}$ bzw.

15 $R^{1a'}(CH_2)_{m^{a'}}C(O)CHR^{3a'}C(O)R^{2a'}$, wobei R^{1a} bzw. $R^{1a'}$, R^{2a} bzw. $R^{2a'}$, R^{3a} bzw. $R^{3a'}$ und m^a bzw. $m^{a'}$ die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

b) eine Dihalogenobis-(diketonato)-metall(IV)verbindung

$[R^{1a}(CH_2)_{m^a}C(O)CR^{3a}C(O)R^{2a}]_2M^aX^a_2$ bzw.

$[R^{1a'}(CH_2)_{m^{a'}}C(O)CR^{3a'}C(O)R^{2a'}]_2M^{a'}X^{a'}_2$, worin M^a bzw. $M^{a'}$, R^{1a} bzw.

20 $R^{1a'}$, R^{2a} bzw. $R^{2a'}$, R^{3a} bzw. $R^{3a'}$, X^a bzw. $X^{a'}$ und m^a bzw. $m^{a'}$ die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Alkohol HOR^{4a} bzw. $HOR^{4a'}$ oder dem entsprechenden Alkalialkoholat, worin R^{4a} bzw. $R^{4a'}$ die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt, oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel I^a bzw. $I^{a'}$, worin n^a bzw. $n^{a'}$

25 n^a bedeuten und M^a bzw. $M^{a'}$, R^{1a} bzw. $R^{1a'}$, R^{2a} bzw. $R^{2a'}$, R^{3a} bzw. $R^{3a'}$, R^{4a} bzw. $R^{4a'}$ und m^a bzw. $m^{a'}$ die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Alkohol HOR^{4a} bzw. $HOR^{4a'}$, worin R^{4a} bzw. $R^{4a'}$ die oben angegebenen Bedeutungen hat, umsetzt.

30

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden vor allem intravenös, aber auch intramuskulär, intraperitoneal, subkutan, rektal oder peroral verabreicht. Auch eine äußerliche Applikation ist möglich. Bevorzugt ist die Verabreichung durch intravenöse Injektion oder intravenöse In-

35

fusion.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt, wobei die Komplexverbindungen als solche oder gegebenenfalls in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Trägerstoffen eingesetzt werden. Enthalten die neuen pharmazeutischen Zubereitungen neben dem Wirkstoff

5 pharmazeutische Trägerstoffe, beträgt der Wirkstoffgehalt dieser Mischungen 0,1 bis 99,5, vorzugsweise 0,5 bis 95 Gewichtsprozent der Gesamtmischung.

In Obereinstimmung mit der Erfindung werden die Wirkstoffe in jeder geeigneten Formulierung angewandt unter der Voraussetzung, daß die Ausbildung bzw. Aufrechterhaltung von ausreichenden Wirkstoffspiegeln gewährleistet ist. Das kann beispielsweise durch orale oder parenterale Gabe in geeigneten Dosen erreicht werden. Vorteilhafterweise liegt die pharmazeutische Zubereitung der Wirkstoffe in Form von Einheitsdosen vor,

15 die auf die gewünschte Verabreichung abgestimmt sind. Eine Einheitsdosis kann zum Beispiel eine Tablette, ein Dragée, eine Kapsel, ein Suppositorium oder eine gemessene Volumenmenge eines Pulvers, eines Granulates, einer Lösung, einer Emulsion oder einer Suspension sein.

20 Unter "Einheitsdosis" im Sinne der vorliegenden Erfindung wird eine physikalisch bestimmte Einheit, die eine individuelle Menge des aktiven Bestandteils in Kombination mit einem pharmazeutischen Trägerstoff enthält, verstanden, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer therapeutischen Einzeldosis entspricht. Eine Einzeldosis

25 enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben, einer dritten oder einer viertel Tagesdosis entspricht. Wenn für eine einzelne therapeutische Verabreichung nur ein Bruchteil, wie die Hälfte oder ein Viertel, der Einheitsdosis benötigt wird, ist die Einheitsdosis vorteilhafterweise teilbar, z.B. in Form einer Tablette mit Bruchkerbe.

30

Die pharmazeutischen Zubereitungen gemäß der Erfindung können, wenn sie in Einheitsdosen vorliegen und für die Applikation z.B. am Menschen bestimmt sind, etwa 0,1 bis 500 mg, vorteilhafterweise 10 bis 200 mg

35 und insbesondere 50 bis 150 mg Wirkstoff enthalten.

Im allgemeinen erweist es sich in der Humanmedizin als vorteilhaft, den oder die Wirkstoffe bei parenteraler Gabe in einer Tagesdosis von etwa 0,1 bis etwa 5, vorzugsweise 1 bis 3 mg/kg Körpergewicht, gegebenenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 1 bis 3 Einzelgaben zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe in Mengen von etwa 0,1 bis etwa 5, vorzugsweise 1 bis 3 mg/kg Körpergewicht. Bei einer oralen Behandlung können ähnliche Dosierungen zur Anwendung kommen.

10 Die therapeutische Verabreichung der pharmazeutischen Zubereitung kann 1 bis 4 mal am Tage zu festgelegten oder variierenden Zeitpunkten erfolgen, z.B. jeweils nach den Mahlzeiten und/oder am Abend. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art, dem Körpergewicht und dem Alter
15 des zu behandelnden Individuums, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Menge Wirkstoff auszukommen, während
20 in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Wie bei der internistischen Tumorthherapie üblich, kann zur Reduzierung des Nebenwirkungsrisikos die Behandlung mit den erfindungsgemäßen Arzneimittel kombiniert werden mit der Verabreichung anderer Cytostatica mit unterschiedlichen Wirkungsspektren. Es kann auch zweck-

25 mäßig sein, die Behandlung nach dem Prinzip der zyklischen Cytostatikatherapie durchzuführen. Hierbei wird nach jeder Behandlung eine Erholungsphase eingelegt. Man macht sich dabei die Erfahrung zunutze, daß gesundes Gewebe der meisten Organe schneller regeneriert als malignes Gewebe.
30 Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Die pharmazeutischen Zubereitungen bestehen in der Regel aus den Komplexverbindungen und nichttoxischen, pharmazeutisch verträglichen Arzneimittelträgern, die als Zumischung oder Verdünnungsmittel in fester, halbfester oder flüssiger Form oder als Umhüllungsmittel, 5 beispielsweise in Form einer Kapsel, eines Tablettenüberzugs, eines Beutels oder eines anderen Behältnisses, für den therapeutisch aktiven Bestandteil in Anwendung kommen. Ein Trägerstoff kann z.B. als Vermittler für die Arzneimittelaufnahme durch den Körper, als Formulierungshilfsmittel, als Süßungsmittel, als Geschmackskorrigens, als 10 Farbstoff oder als Konservierungsmittel dienen.

Zur oralen Anwendung können z.B. Tabletten, Dragées, harte und weiche Kapseln, z.B. aus Gelatine, dispergierbare Pulver, Granulate, wäßrige und ölige Suspensionen, Emulsionen, Lösungen oder Sirupe kommen.

15 Tabletten können inerte Verdünnungsmittel, z.B. Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat oder Lactose; Granulierungs- und Verteilungsmittel, z.B. Maisstärke oder Alginate; Bindemittel, z.B. Stärke, Gelatine oder Akaziengummi; und Gleitmittel, z.B. Aluminium- oder 20 Magnesiumstearat, Talkum oder Silikonöl, enthalten. Sie können zusätzlich mit einem Überzug versehen sein, der auch so beschaffen sein kann, daß er eine verzögerte Auflösung und Resorption des Arzneimittels im Gastrointestinaltrakt bewirkt, so daß z.B. eine bessere Verträglichkeit, Protrahierung oder eine Retardierung erreicht wird. Gelatinekapseln 25 können den Arzneistoff vermischt mit einem festen z.B. Calciumcarbonat oder Kaolin, oder einem öligen z.B. Oliven-, Erdnuß- oder Paraffinöl, Verdünnungsmittel enthalten.

Wäßrige Suspensionen können Suspendiermittel, z.B. Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumalginat, 30 Polyvinylpyrrolidon, Traganthgummi oder Akaziengummi; Dispergier- und Benetzungsmittel, z.B. Polyoxyethylenstearat, Heptadecaethylenoxycetanol, Polyoxyethylensorbitanfettsäureester wie z.B. Polyoxyethylensorbitanmonooleat, sowie Lecithin; Konservierungsmittel, z.B. Methyl- oder 35 Propylhydroxybenzoate; Geschmacksmittel; Süßungsmittel, z.B. Saccharose, Lactose, Natriumcyclamat, Dextrose, Invertzuckersirup, enthalten.

Ölige Suspensionen können z.B. Erdnuß-, Oliven-, Sesam-, Kokos- oder Paraffinöl und Verdickungsmittel, wie z.B. Bienenwachs, Hartparaffin, oder Cetylalkohol, enthalten; ferner Süßungsmittel, Geschmacksmittel und Antioxidantien.

5

In Wasser dispergierbare Pulver und Granulate können die Komplexverbindungen in Mischung mit Dispergier-, Benetzungs- und Suspendiermitteln, z.B. den oben genannten, sowie Süßungsmitteln, Geschmacksmitteln und Farbstoffen enthalten.

10

Emulsionen können z.B. Oliven-, Erdnuß- oder Paraffinöl neben Emulgiermitteln, wie z.B. Akaziengummi, Traganthgummi, Phosphatiden, Sorbitanmonooleat, Polyoxyethylensorbitanmonooleat, und Süßungs- und Geschmacksmittel enthalten.

15

Zur parenteralen Anwendung der Arzneistoffe dienen steril injizierbare wäßrige Suspensionen, isotonische Salzlösungen oder sonstige Lösungen, die Dispergier- oder Benetzungsmittel und/oder pharmakologisch verträgliche Verdünnungsmittel, z.B. Propylen- oder Butylenglykol, und/

20

oder Lösungsvermittler, z.B. Tweene®, Cremophore® oder Polyvinylpyrrolidon, enthalten.

Besonders vorteilhaft ist es, Lösungen der Komplexverbindungen in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel mit Lösungen von hydro-

25

philen Polymeren, wie beispielsweise Polyvinylpyrrolidon (PVP) oder Polyoxyethylensorbitanfettsäureestern (Tween®) oder insbesondere Glycerin-Polyethylenglykolricinoleat (Cremophor®EL) zu vermischen und die nach Abziehen des bzw. der Lösungsmittel zurückbleibenden Rückstände als wäßrige Lösungen zu verabreichen. Als organische Lösungsmittel

30

kommen beispielsweise Chloroform oder Methylenchlorid in Frage, die vor der Verwendung auf übliche Weise wasserfrei gemacht werden. Es hat sich als zweckmäßig erwiesen, die hydrophilen Polymeren in einem 5- bis 50-, vorzugsweise 10- bis 35-fachen gewichtsmäßigen Überschuß gegenüber der Komplexverbindung anzuwenden. Es ist auch möglich, die

35

Polymeren als solche in Lösungen der Komplexverbindungen einzutragen. Den nach Abziehen des bzw. der Lösungsmittel verbleibenden Rückstand befreit man zweckmäßigerweise im Hochvakuum möglichst weitgehend von Lö-

sungsmittelresten. Man erhält je nach Art und Menge des verwendeten hydrophilen Polymeren feste kristallartige oder glasartige oder auch flüssige oder klebrige Rückstände. Letztere lassen sich in der Regel durch Abkühlung in feste, meist wachsartige Produkte überführen.

- 5 Im Sinne der vorliegenden Erfindung sollen diese Rückstände als Kopräzipitate bezeichnet werden. Günstig auf das Löseverhalten der Kopräzipitate wirkt es sich aus, wenn man bei deren Herstellung zu dem Gemisch der Lösungen der Komplexverbindung und des hydrophilen Polymeren noch Dispergier- oder Benetzungsmittel, wie Propylen- oder Butylenglykol, 10 vorzugsweise Propylenglykol, zugibt.

- Die Herstellung der wäßrigen Lösungen der Kopräzipitate erfolgt durch Behandeln der Kopräzipitate mit Wasser. PVP-Kopräzipitate gehen in der Regel bereits bei Raumtemperatur in Lösung. Kopräzipitate mit Polyoxy- 15 ethylensorbitanfettsäureestern oder Glycerin-Polyethylenglykolricino-oleat sind vorteilhaft in Lösung zu bringen, wenn man das Kopräzipitat und das Wasser vor dem Zusammengeben auf 25 bis 60°C, vorzugsweise 30 bis 40°C erwärmt.

- 20 Besonders vorteilhaft ist es, die Kopräzipitate anstatt in Wasser in physiologischer Kochsalzlösung aufzulösen.

- Kopräzipitate, erhalten aus den Komplexverbindungen der weiter vorn angegebenen allgemeinen Formel I, worin M, R¹, R², R³, R⁴, X, m und 25 n die dort angegebenen Bedeutungen haben, und hydrophilen Polymeren, Verfahren zur Herstellung dieser Kopräzipitate, sowie wäßrige Lösungen enthaltend diese Kopräzipitate, sind weitere bevorzugte Gegenstände der vorliegenden Erfindung.

- Der Wirkstoff kann gegebenenfalls mit einem oder mehreren der angege- 30 benen Träger- oder Zusatzstoffe auch in mikroverkapselter Form formuliert werden.

Herstellungsbeispiele1. Diethoxybis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-titan(IV)

- Zu 11,4 g (0,05 Mol) Titan-tetraethoxid werden unter Feuchtigkeitsausschluß 15,8 g (0,097 Mol) Benzoylacetone in 200 ml trockenem n-Hexan schnell zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden am Rückfluß in einer trockenen Stickstoffatmosphäre erhitzt. Das ausfallende farblose Produkt wird abgesaugt, in siedendem Hexan aufgeschlämmt, nochmals abgesaugt und am Hochvakuum von Lösungsmittelresten befreit.
- 10 Schmelzpunkt: 110°C.
- Eine weitere Herstellungsmethode ist zu finden bei O.M. Puri, R.C. Mehrotra, J.Ind.Chem.Soc. 39(8), 499 (1962).

2. Diethoxybis-(1-phenyl-2,4-pentandionato)-titan(IV)

- 15 In trockener Stickstoffatmosphäre werden zu 3,7 g (0,021 Mol) 1-Phenyl-2,4-pentandione unter heftigem Rühren 2,2 ml (0,0105 Mol) Titan-tetraethoxid zugegeben. Aus der gelben Reaktionsmischung werden die flüchtigen Anteile zunächst am Wasserstrahlpumpenvakuum und dann im Ölpumpenvakuum abgezogen. Es bleiben 5,1 g eines roten Öls zurück.
- 20 Ausbeute: quantitativ.
- | | | | | |
|----------|------------|------------|-----------|-------------|
| Analyse: | Berechnet: | 63,93 % C; | 6,60 % H; | 9,81 % Ti; |
| | Gefunden: | 63,44 % C; | 6,71 % H; | 10,14 % Ti. |
- Die Darstellung von 1-Phenyl-2,4-pentandione erfolgt nach R. Levine et al., J. Am. Chem. Soc. 67, 1510 (1945).

3. Diethoxybis-(4,4-dimethyl-1-phenyl-1,3-pentandionato)-titan(IV)

- 25 5,28 g (0,0097 Mol) der Titelverbindung erhält man als rötlichgelbes Öl in quantitativer Ausbeute in analoger Vorgehensweise wie bei Beispiel 2 aus 3,95 g (0,0194 Mol) 4,4-Dimethyl-1-phenyl-1,3-pentandione und 2,21 g
- 30 (0,0097 Mol) Titan-tetraethoxid.
- | | | | | |
|----------|------------|------------|-----------|----------|
| Analyse: | Berechnet: | 66,17 % C; | 7,40 % H; | 8,80 Ti; |
| | Gefunden: | 66,44 % C; | 7,57 % H; | 8,34 Ti. |
- Die Darstellung von 4,4-Dimethyl-1-phenyl-1,3-pentandione ist beschrieben bei R. Levine et al.; J. Am. Chem. Soc. 73, 5614 (1951).

Analyse:	Berechnet:	43,4 % C;	3,9 % H;
	Gefunden:	43,4 % C;	4,0 % H.

8. Di-(2-propanolato)-bis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-titan(IV)

In trockener Stickstoffatmosphäre werden zu 3,55 g (0,0125 Mol) Titan-tetraisopropoxid in Benzol 4,05 g (0,025 Mol) Benzoylacetone in Benzol gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 bis 3 Stunden am Rückfluß erhitzt und nach teilweisem Abdestillieren des Benzols mit heißem n-Hexan versetzt. Beim Abkühlen wird gerührt und anschließend wird das ausgeschiedene gelbe Produkt abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet (Literatur siehe Beispiel 1).

Ausbeute: 5,6 g (93 % d.Th.); Schmelzpunkt: 89 °C.

10 Analyse: Berechnet: 63,9 % C; 6,6 % H; 9,8 % Ti;
Gefunden: 63,9 % C; 6,6 % H; 9,6 % Ti.

9. Chloro-(2-hydroxyethanolato)-bis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-titan(IV)

15 Zu 4,41 g (0,01 Mol) Dichlorobis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-titan(IV) in 80 ml Benzol werden in trockener Stickstoffatmosphäre unter Erwärmen 0,62 g (0,01 Mol) Ethylenglykol, gelöst in 40 ml Benzol zugetropft. Nach Beendigung der Chlorwasserstoffentwicklung (etwa 3 Stunden) wird zur Trockne eingeeengt und der Rückstand mit Methylenchlorid aufgenommen.
20 Durch Zugabe von n-Hexan wird das gelbe Produkt ausgefällt und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 4,25 g (91 % d.Th.); Schmelzpunkt: 73 °C.

Analyse: Berechnet: 56,6 % C; 5,0 % H; 10,2 % Ti;
Gefunden: 57,1 % C; 5,3 % H; 10,8 % Ti.

25

10. Chloro-(2-hydroxypropanolato)-bis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-titan(IV)

Zu 4,41 g (0,01 Mol) Dichlorobis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-titan(IV) in 80 ml Benzol werden in trockener Stickstoffatmosphäre unter Erwärmen 0,76 g (0,01 Mol) 1,2-Propandiol in 40 ml Benzol zugetropft. Nach Beendigung der Chlorwasserstoffentwicklung wird das gelbe Produkt durch Zugabe von n-Hexan gefällt. Nach einmaligem Umfällen aus Methylenchlorid mittels n-Hexan wird das gelbe Pulver am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 4,6 g (96 % d.Th.); Schmelzpunkt: 78 °C.

35 Analyse: Berechnet: 57,5 % C; 5,2 % H; 10,0 % Ti;
Gefunden: 57,5 % C; 5,6 % H; 10,6 % Ti.

11. Tert.-butanolatochlorobis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-titan(IV)

In trockener Stickstoffatmosphäre werden zu 4,41 g (0,01 Mol) Dichlorobis-(phenyl-1,3-butandionato)-titan(IV), aufgeschlämmt in 70 ml Methylenchlorid 0,74 g (0,01 Mol) tert.-Butanol, gelöst in 20 ml Methylenchlorid zugetropft. Es wird solange am Rückfluß gekocht, bis kein Chlorwasserstoff mehr entweicht. Es wird vorsichtig mit Petrolether (Kochpunkt 60 bis 70°C) versetzt, bis ein braunes Öl ausfällt. Nach dem Absetzen des Öls wird die überstehende gelbe Lösung dekantiert und soweit eingeeengt, bis ein gelbes Produkt ausfällt. Dieses wird abgesaugt und mit viel Petrolether gewaschen.

Ausbeute: 1,9 g (40 % d.Th.); Schmelzpunkt: 70-75 °C.

Analyse: Berechnet: 60,2 % C; 5,7 % H; 10,0 % Ti;
 Gefunden: 60,3 % C; 5,9 % H; 10,0 % Ti.

12. Chloro-(2,3-dimethyl-2,3-butandiolato)-bis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-titan(IV)

In trockener Stickstoffatmosphäre werden zu einer Aufschlämmung von 4,41 g (0,01 Mol) Dichlorobis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-titan(IV) in 100 ml trockenem Methylenchlorid 1,18 g (0,01 Mol) 2,3 Dimethyl-2,3-butandiol, gelöst in 30 ml Methylenchlorid, zugetropft. Es wird solange am Rückfluß gekocht, bis kein Chlorwasserstoff mehr entwickelt wird. Die Lösung wird bis zur beginnenden Trübung mit Petrolether (Kochpunkt 60 bis 70°C) versetzt. Nach mehrstündigem Stehen bei -18°C wird der gelbe Niederschlag abfiltriert und mit Petrolether gewaschen.

Ausbeute: 2,1 g (40 % d.Th.); Schmelzpunkt: 80 - 90°C.

Analyse: Berechnet: 59,7 % C; 6,0 % H; 9,2 % Ti;
 Gefunden: 58,9 % C; 6,3 % H; 9,2 % Ti.

13. Chloro-mentholato-bis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-titan(IV)

In trockener Stickstoffatmosphäre werden zu einer Aufschlämmung von 4,41 g (0,01 Mol) Dichlorobis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-titan(IV) in 70 ml Methylenchlorid 1,56 g (0,01 Mol) Menthol, gelöst in 30 ml Methylenchlorid rasch zugetropft. Es wird bis zur Beendigung der Chlorwasserstoffentwicklung am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen der Mischung auf Zimmertemperatur wird durch vorsichtige Zugabe von Petrolether (Kochpunkt 60 bis 70°C) das strahlend gelbe Produkt ausgefällt. Dieses wird abgesaugt und mit Petrolether (Kochpunkt 60 bis 70°C) gewaschen.

Ausbeute: 2,24 g (40 % d.Th.); Schmelzpunkt: 95°C.

Analyse: Berechnet: 64,2 % C; 6,7 % H; 8,5 % Ti;

Gefunden: 64,2 % C; 6,8 % H; 8,6 % Ti.

5 14. Diethoxybis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-hafnium(IV)

Zu einer Aufschlammung von 10 g Hafniumtetrachlorid in 400 ml trockenem Ether werden unter einem Stickstoffstrom und unter Sieden am Rückfluß 30,4 g Benzoylacetone, gelöst in 200 ml trockenem Ether, zugetropft. Nach 24-stündigem Kochen am Rückfluß wird der gebildete Niederschlag

- 10 abfiltriert und zweimal mit je 100 ml Ether gewaschen und in ungefähr 600 ml Chloroform gelöst. Nach dem Einengen bis zum Auftreten einer Trübung wird filtriert und die Lösung bei -5°C stengelassen. Der farblose Niederschlag wird aus Chloroform umkristallisiert. Man erhält 6 g (33,7 % d.Th.) Dichlorobis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-hafnium(IV)
- 15 vom Schmelzpunkt 231-232°C (rote Schmelze).

- In trockener Stickstoffatmosphäre werden 5,71 g (0,01 Mol) Dichlorobis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-hafnium(IV) und 1,2 g (0,026 Mol) absolutes Ethanol in 100 ml Benzol unter Einleiten von trockenem Ammoniak gerührt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird vier Stunden am Rückfluß erhitzt. Danach wird drei Tage lang bei Raumtemperatur trockenes Ammoniak eingeleitet. Nach Abzentrifugieren des entstandenen Ammoniumchlorids wird die Lösung zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird am Hochvakuum getrocknet, wobei bei 90°C Badtemperatur weiße
- 20 Kristalle absublimieren. Die Titelverbindung bleibt zurück.

Ausbeute: 4,41 g (74,7 % d.Th.);

Schmelzpunkt: 98°C (Zusammensintern bei 87-97°C).

Analyse: Berechnet: 48,78 % C; 4,77 % H;

Gefunden: 50,09 % C; 4,33 % H.

30

35

15. Bis-(2-diethylaminoethoxy)-bis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-
hafnium(IV)hydrochlorid

Unter trockener Stickstoffatmosphäre werden 5,71 g (0,01 Mol) Dichloro-
bis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-hafnium(IV) und 2,34 g (0,02 Mol)

5 frisch destilliertes Diethylaminoethanol in 70 ml trockenem Methylen-
chlorid in einem fest verschlossenen Kolben zwei Tage gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingengt und der
Rückstand am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 5,08 g (76 % d.Th.);

10 Schmelzpunkt: 135°C (Zusammensintern ab 125°C).

16. Diethoxybis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-zirkon(IV)

Unter trockener Stickstoffatmosphäre werden 3,87 g (0,008 Mol) Dichlo-
ro-bis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-zirkonium(IV) in 50 ml trockenem

15 Methylenchlorid aufgeschlämmt und mit einer Lösung von 1,71 g
(0,025 Mol) Natriumethanolat in 50 ml absolutem Ethanol versetzt.

Nach einem Tag Kochen am Rückfluß wird drei Tage lang trockenes
Ammoniak eingeleitet. Nach Abfiltrieren des Niederschlags wird das
Filtrat durch Zentrifugieren von Resten des Niederschlags befreit.

20 Die klare Lösung wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt
und der Rückstand am Hochvakuum getrocknet, wobei bei 90°C Badtem-
peratur weiße Kristalle absublimieren. Die Titelverbindung bleibt
zurück.

Ausbeute: 5,8 g (72 % d.Th.);

25 Schmelzpunkt: 122-124°C.

17. Bis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-di-(n-propanolato)-zirkon(IV)

10,38 g (0,05 Mol) Tetra-n-propoxyzirkon(IV) und 16,2 g (0,01 Mol)
Benzoylacetone werden in 100 ml frisch destilliertem Chlorbenzol ge-

30 löst. Das Chlorbenzol/Propanol-Azeotrop wird abdestilliert, bis die
Siedetemperatur 132°C erreicht ist. Am Rotationsverdampfer wird sodann
bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird vier Stunden bei 80°C
im Hochvakuum und dann über Nacht bei Raumtemperatur getrocknet.

Ausbeute: 23,4 g (88 % d.Th.);

35 Schmelzpunkt: -6°C.

Analyse:	Berechnet:	58,7 % C;	6,1 % H;
	Gefunden:	60,8 % C;	5,5 % H.

18. Di-(n-butanolato)-bis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-zirkon(IV)

Analog zu Beispiel 17 werden 28,62 g (0,0625 Mol) Tetra-(n-butoxy)-zirkon(IV)-Butanol mit 20,65 g (0,125 Mol) Benzoylacetone in 100 ml Chlorbenzol umgesetzt. Der Rückstand wird im Hochvakuum fünf Stunden bei 70°C und anschließend zehn Stunden bei Raumtemperatur getrocknet.
Ausbeute: 28,7 g (82 % d.Th.);
Schmelzpunkt: -2°C.

Analyse:	Berechnet:	60,1 % C;	6,5 % H;
	Gefunden:	58,3 % C;	6,3 % H.

10

19. Bis-(tridecanolato)-bis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-titan(IV)

Unter trockener Stickstoffatmosphäre wird zu einer Lösung von 4,6 g (0,01 Mol) Diethoxybis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-titan(IV) in 100 ml Methylenchlorid eine Lösung von 4,0 g (0,02 Mol) 1-Tridecanol (Tri-decylalkohol, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{OH}$) in 50 ml Methylenchlorid schnell zugetropft.
Es wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend am Rotationsverdampfer eingeengt. Das resultierende rote Öl wird am Hochvakuum von flüchtigen Stoffen befreit. Es zersetzt sich ab 250°C.
Ausbeute: 7,68 g (100 % d.Th.); Kochpunkt (26,6 Pa): 140°C.

20 Analyse:	Berechnet:	70,2 % C;	9,5 % H;	6,1 % Ti;
	Gefunden:	69,5 % C;	9,4 % H;	6,0 % Ti.

20. Diethoxybis-[1-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,3-butandionato]-titan(IV)

In trockener Stickstoffatmosphäre werden zu 2,28 g (0,01 Mol) Titan-tetraethoxid, gelöst in 50 ml Methylenchlorid, 4,44 g (0,02 Mol) 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,3-butandione, gelöst in 20 ml Methylenchlorid, schnell zuge-tropft. Die klare gelbe Lösung wird eineinhalb Stunden bei Raumtempera-tur gerührt, anschließend zur Trockne eingeengt. Der gelbe Rückstand wird am Hochvakuum getrocknet.

30 Schmelzpunkt: 98-105°C.

Ausbeute: quantitativ.

Analyse:	Berechnet:	57,9 % C;	6,3 % H;
	Gefunden:	58,2 % C;	6,3 % H.

35

21. Diethoxybis-(3-phenyl-2,4-pentandionato)-titan(IV)

2,3 g (0,01 Mol) Tetraethoxytitan(IV) und 3,5 g (0,02 Mol) 3-Phenyl-2,4-pentandion [Herstellung nach J.T.Adams, C.R.Hauser, J.Am.Chem.Soc. 67, 284 (1945)] in 100 ml Benzol werden in trockener Stickstoffatmosphäre am Rückfluß erhitzt. Das Ethanol/Benzol-Azeotrop wird abdestilliert, bis das Gemisch eine Siedetemperatur von 80°C erreicht hat. Die rot-braune klare Lösung wird zur Trockne eingeeengt. Die rötlich-gelbe Masse wird aus Benzol umkristallisiert und am Hochvakuum getrocknet. Schmelzpunkt: 103-112°C (Zersetzung).

10 Ausbeute: 3,2 g (65 % d. Th.).

Analyse: Berechnet: 63,93 % C; 6,60 % H; 9,91 Ti;
Gefunden: 63,78 % C; 6,77 % H; 9,72 % Ti.

22. Kopräzipitat Diethoxy-bis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-titan(IV)/
15 Cremophor®EL 1 : 10

In trockener Stickstoffatmosphäre werden Lösungen von 1 g Diethoxy-bis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-titan(IV) und 10 g getrocknetem Cremophor®EL (Firma BASF) in trockenem reinem Ethanol bereitet. Nach Vereinigen der beiden Lösungen wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Das zurückbleibende gelbliche Kopräzipitat wird anschließend für 24 Stunden unter Hochvakuum gehalten. Das Kopräzipitat wird in Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst.

25 Eine Lösung des Kopräzipitats in physiologischer Kochsalzlösung wird besonders vorteilhaft bereitet, indem man das in einer Spritze auf 40°C vorgewärmte Kopräzipitat unter Rühren in eine ebenfalls auf 40°C vorgewärmte physiologische Kochsalzlösung (0,9 %ige wäßrige Natriumchloridlösung) einspritzt.

30

35

P h a r m a k o l o g i e

A. Tumormodelle

5 1. Sarkom 180-Tumormodell (intraperitoneal)

Ca. 6 Wochen alten 18 bis 20 g schweren weiblichen NMRI-Mäusen werden je ca. 10^6 Sarkom 180-Tumorzellen in 0,2 ml physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal (i.p.) übertragen. Der Tumor wird auf dem selben Mäusestamm in Passage gehalten. Die Tumorzellen werden frisch getö-
10 ten Tieren unmittelbar vor der Transplantation entnommen. Beim Über-
impfen werden die Tiere randomisiert. Pro Dosierung werden 6 Mäuse ver-
wendet. Die Anzahl der Kontrollgruppen (unbehandelte Tiere) wird so ge-
wählt, daß sie in etwa der Quadratzahl aus der Gesamtzahl der Gruppen
entspricht. Die Substanzen werden als Suspensionen in üblichen Lösungs-
15 vermittlern, wie beispielsweise Tween® (Polyoxyethylenderivate von
Sorbitanestern), jeweils 24 Stunden nach der Transplantation intra-
peritoneal gespritzt.

20 2. Sarkom 180-Tumormodell (subkutan)

NMRI-Mäusen wie unter 1. werden je ca. $20 \cdot 10^6$ Sarkom 180-Tumorzellen
in 0,2 ml physiologischer Kochsalzlösung subkutan (s.c.) übertragen.
Bei einem medianen Tumorgewicht von 0,5 g, was unter den gegebenen Ver-
suchsbedingungen nach etwa 8 Tagen erreicht wird, wird mit der Therapie
25 begonnen. Die Metallkomplexe werden als Lösungen von Kopräzipitaten in
physiologischer Kochsalzlösung zweimal wöchentlich in die Schwanzvene
verabreicht.

Das Tumorgewicht wird während des Versuchs auf die übliche Weise durch
Palpieren und Vergleichen mit standardisierten Knetkugeln geschätzt.

30

3. Ehrlich Ascites-Tumormodell

NMRI-Mäusen wie unter 1. werden am Tag 0 je 10^6 Ehrlich Ascites-Tumor-
zellen in 0,2 ml physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal über-
tragen. Am Tag 1 werden die Metallkomplexe als Lösungen von Kopräzipi-
35 ten in physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal verabreicht. Am
Tag 10 werden die Tiere getötet und die Ehrlich Ascites-Tumorzellen aus-
gezählt. Es werden drei Tiere pro Gruppe verwendet.

B. Versuchsergebnisse

- In der nachfolgenden Tabelle I sind Ergebnisse aus dem unter Punkt A 1. beschriebenen Sarkom 180-Tumormodell zusammengestellt. Die angegebene Dosis wurde einmalig zu Beginn des Versuchs wie angegeben appliziert. Der in Prozent angegebene Faktor T/C bedeutet die prozentuale Verlängerung der medianen Überlebenszeit der behandelten Tiere im Vergleich zur medianen Überlebenszeit der unbehandelten Kontrolltiere.
- Der Versuch wird abgebrochen, sobald die mediane Überlebenszeit T/C der behandelten Tiere 300 % der medianen Überlebenszeit der unbehandelten Tiere erreicht hat. Zur Berechnung der medianen Überlebenszeit werden die bei Versuchsende noch lebenden Tiere als bei Versuchsende gestorben berücksichtigt. Die Vergleichsverbindung Cisplatin wirkt in einem Dosisbereich von etwa 8 bis 10 mg/kg therapeutisch und die Tiere werden zum großen Teil geheilt. Die mediane Überlebenszeit der mit Cisplatin behandelten Tiere wird bereits bei einer Dosis von etwa 20 mg/kg kleiner als die der unbehandelten Kontrolltiere.
















20

25


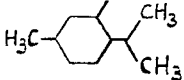


30

35

Tabelle I

$[R^1(CH_2)_mC(O)CR^3C(O)R^2]_2M(OR^4)_{2-n}X_n$									Dosis [mg/kg]	T/C [%]
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	M	X	m	n			
	CH ₃	H	C ₂ H ₅	Ti	-	0	0		18	300
									92	279
									198	300
	CH ₃	H	n-C ₄ H ₉	Ti	-	0	0		222	139
	CH ₃	H	n-C ₃ H ₇	Ti	-	0	0		210	133
	CH ₃	H	i-C ₃ H ₇	Ti	-	0	0		20	283
									98	195
	CH ₃	H	t-C ₄ H ₉	Ti	Cl	0	1		96	184
									206	204
	CH ₃	H	NaSO ₃ CH ₂ CH ₂	Ti	-	0	0		133	144
									286	224
	n-C ₃ H ₇	H	C ₂ H ₅	Ti	-	0	0		222	153
	CH ₃	H	(CH ₃) ₂ C(OH)C(CH ₃) ₂	Ti	Cl	0	1		21	242
									105	138
	CH ₃	H	CH ₃ CH(OH)CH ₂	Ti	Cl	0	1		19	215
									94	283
									203	283
	CH ₃	H	HOCH ₂ CH ₂	Ti	Cl	0	1		19	145
									93	283
									201	211
	CH ₃	H	C ₂ H ₅	Ti	-	1	0		98	144
									210	195
CH ₃	CH ₃		C ₂ H ₅	Ti	-	0	0		20	300
									98	250
									210	214
		H	C ₂ H ₅	Ti	-	0	0		251	300
	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH(C ₂ H ₅)CH ₂	Ti	-	0	0		25	233
									125	233
									269	273

Fortsetzung Tabelle I

$[R^1(CH_2)_mC(O)CR^3C(O)R^2]_2M(OR^4)_{2-n}X_n$									Dosis	T/C
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	M	X	m	n	[mg/kg]	[%]
5		CH ₃	H		Ti	Cl	0	1	22 112 241	197 187 172
10		CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂	Ti	-	0	0	31 154	300 300
		C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	Ti	-	0	0	20 98 210	204 276 135
15	t-C ₄ H ₉	CH ₃	H	C ₂ H ₅	Ti	-	0	0	181	165

20

25

30

35

In der nachfolgenden Tabelle II sind die Ergebnisse zu dem unter Punkt A 2. beschriebenen Sarkom 180-Tumormodell angegeben. Man sieht einen deutlichen Rückgang des Tumorgewichts im Vergleich zu den Kontrolltieren.

5

Tabelle II

	Substanz 1)	Anzahl der Tiere	Dosis [mg/kg]	Tumorgewicht [g]						
				Tag 0	Tag 8	Tag 13	Tag 16	Tag 20	Tag 23	Tag 27
10	Kontrolle	12*	0	Tumortransplantation	0,5	0,85	0,85	1,1	0,75	0,8
	Ti(bzac) ₂ (OEt) ₂	6	5		0,5	0,5	0,45	0,3	0,15	0
	T60 1:30	6	10		0,65	0,5	0,6	0,55	0,35	0,5
		6	20		0,5	0,4	0,35	0,25	0,15	0,05
15	Ti(bzac) ₂ (OEt) ₂	6	5		0,65	1,0	0,8	0,85	1,05	0,75
	Cremophor®	6	10		0,5	0,5	0,35	0,2	0,1	0
	1:10	6	20		0,5	0,7	0,4	0,4	0,1	0
20	Ti(bzac) ₂ (OEt) ₂	6	5		0,6	0,85	0,45	0,75	1,5	0,6
	PVP 30 BT	6	10		0,55	0,5	0,25	0,15	0	0
	1:10	6	20		0,8	0,7	0,25	0,3	0,3	0,15

*ab Tag 20 sind es 30 Tiere, da vorher 18 Kontrolltiere versehentlich nicht berücksichtigt wurden;

25

1) Ti(bzac)₂(OEt)₂ = Diethoxy-bis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-titan(IV)

T60 = Tween®60;

PVP 30 BT = Polyvinylpyrrolidon mit mittlerem Molekulargewicht 30 000.



30

35

In der nachfolgenden Tabelle III sind die Ergebnisse zu dem unter Punkt A 3. beschriebenen Ehrlich Ascites-Tumormodell angegeben. Bei den behandelten Tieren beobachtet man eine bedeutend geringere Zahl von Ehrlich Ascites-Tumorzellen als bei den unbehandelten Kontrolltieren.

5

Tabelle III

$[R^1(CH_2)_mC(O)CR^3C(O)R^2]_2M(OR^4)_{2-n}X_n$									Dosis [mg/kg]	Ehrlich Ascites- Zellen am Tag 10
R^1	R^2	R^3	R^4	M	X	m	n			
10		CH ₃	H	C ₂ H ₅	Hf	-	0	0	24	64,8·10 ⁷
									118	33,9·10 ⁷
									254	0
15		CH ₃	H	HCl·(C ₂ H ₅) ₂ NC ₂ H ₄	Hf	-	0	0	347	0
Kontrolle									0	102,5·10 ⁷

20

25

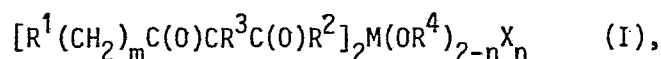
30

35

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Arzneimittel enthaltend einen oder mehrere Metallkomplexe der allgemeinen Formel I,

5

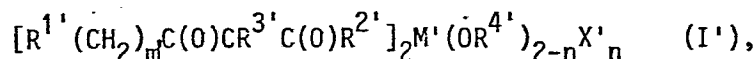


worin

- M. Titan, Zirkon oder Hafnium,
 10 R^1 Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl oder Phenyl, das durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Trifluormethyl einfach oder mehrfach substituiert sein kann,
 R^2 C_1 - C_8 -Alkyl oder Phenyl, das durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Trifluormethyl einfach oder mehrfach substituiert sein kann,
 15 R^3 Wasserstoff oder Phenyl,
 R^4 C_1 - C_{18} -Alkyl, das durch Hydroxy, C_1 - C_3 -Alkylamin oder Alkalisulfonatogruppen substituiert sein kann, oder C_5 - C_8 -Cycloalkyl, das durch C_1 - C_5 -Alkylgruppen, Hydroxy oder Alkalisulfonatogruppen substituiert sein kann,
 20 X Fluor, Chlor oder Brom,
 m die Zahl 0 oder 1, aber nicht 0, wenn R^1 die Bedeutung Wasserstoff hat, und
 n die Zahl 0 oder 1,
 25 bedeuten, und, soweit ein Rest R^4 eine Aminogruppe enthält, deren Hydrohalogenide

2. Arzneimittel enthaltend einen oder mehrere Metallkomplexe der allgemeinen Formel I',

30



35

worin

M' Titan, Zirkon oder Hafnium,

R^{1'} Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder Phenyl, das durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Alkoxy oder Trifluormethyl einfach oder

5 mehrfach substituiert sein kann,

R^{2'} C₁-C₆-Alkyl oder Phenyl, das durch C₁-C₂-Alkoxy substituiert sein kann,

R^{3'} Wasserstoff oder Phenyl,

10 R^{4'} C₂-C₁₆-Alkyl, das durch Hydroxy, C₁-C₃-Alkylamin oder Alkalisulfonatogruppen substituiert sein kann, oder Cyclohexyl, das durch C₁-C₄-Alkylgruppen substituiert sein kann,

X' Fluor oder Chlor,

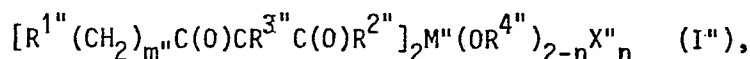
m' die Zahl 0 oder 1, aber nicht 0, wenn R^{1'} die Bedeutung Wasserstoff hat, und

15 n die Zahl 0 oder 1,

bedeuten, und, soweit ein Rest R^{4'} eine Aminogruppe enthält, deren Hydrohalogenide.

3. Arzneimittel enthaltend einen oder mehrere Metallkomplexe der

20 allgemeinen Formel I",



worin

25 M'' Titan, Zirkon oder Hafnium,

R^{1''} Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl, das durch C₁-C₂-Alkoxy substituiert sein kann,

R^{2''} C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl,

R^{3''} Wasserstoff oder Phenyl,

30 R^{4''} C₂-C₁₃-Alkyl, das durch ein Hydroxy, ein Di-C₁-C₃-alkylamin oder eine Alkalisulfonatogruppe substituiert sein kann, oder 1-Isopropyl-4-methyl-cyclohexyl-2,

X'' Chlor,

m'' die Zahl 1, falls R^{1''} Wasserstoff bedeutet, und die Zahl 0, falls

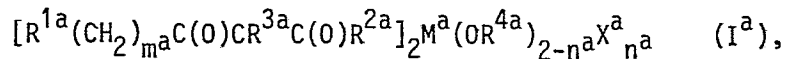
35 R^{1''} Phenyl bedeutet,

n die Zahl 0 oder 1, bedeuten, und, soweit ein Rest R^{4''} einen Aminorest enthält, deren Hydrochloride.

4. Arzneimittel enthaltend Diethoxybis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-titan(IV).

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I^a,

5



worin

M^a Titan, Zirkon oder Hafnium,

10 R^{1a} Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl oder Phenyl, das durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder Trifluormethyl einfach oder mehrfach substituiert sein kann,

R^{2a} C₁-C₈-Alkyl oder Phenyl, das durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder Trifluormethyl einfach oder mehrfach substituiert sein kann,

15

R^{3a} Wasserstoff oder Phenyl,

R^{4a} C₁-C₁₈-Alkyl, das durch Hydroxy, C₁-C₃-Alkylamin oder Alkalisulfonatogruppen substituiert sein kann, oder C₅-C₈-Cycloalkyl, das durch C₁-C₅-Alkylgruppen, Hydroxy oder Alkalisulfonatogruppen substituiert sein kann, aber nicht unsubstituiertes C₁-C₄-Alkyl, falls R^{1a}(CH₂)_{m^a}C(O)CR^{3a}C(O)R^{2a} 2,4-Pentandionato, 1-Phenyl-1,3-butandionato oder 1,3-Diphenyl-1,3-propandionato bedeutet.

20

X^a Fluor, Chlor oder Brom,

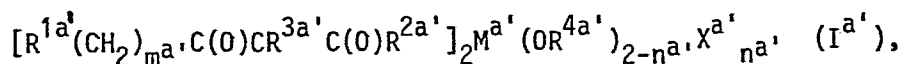
m^a die Zahl 0 oder 1, aber nicht 0, wenn R^{1a} die Bedeutung Wasserstoff hat, und

25

n^a die Zahl 0 oder 1,

bedeuten, und, soweit R^{4a} eine Aminogruppe enthält, deren Hydrohalogenide.

30 6. Verbindungen der allgemeinen Formel I^{a'},



worin

35 M^{a'} Titan, Zirkon oder Hafnium,

R^{1a'} Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl, das durch C₁-C₂-Alkoxy substituiert sein kann,

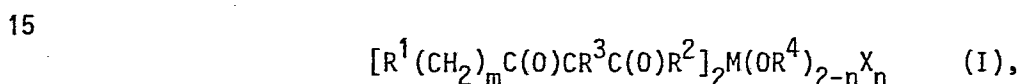
- $R^{2a'}$ Methyl oder Phenyl,
 $R^{3a'}$ Wasserstoff oder Phenyl,
 $R^{4a'}$ C_2-C_{16} -Alkyl, das durch Hydroxy, Di- C_1-C_3 -alkylamin oder eine Al-
 5 kalisulfonatogruppe substituiert sein kann, oder 1-Isopropyl-4-
 methyl-cyclohexyl-2, aber nicht unsubstituiertes C_2-C_4 -Alkyl, falls
 $R^{1a'}(CH_2)_{m^a}C(O)CR^{3a'}C(O)R^{2a'}$ 2,4-Pentandionato, 1-Phenyl-1,3-bu-
 tandionato oder 1,3-Diphenyl-1,3-propandionato bedeutet,
 $X^{a'}$ Chlor,
 $m^{a'}$ die Zahl 1, falls $R^{1a'}$ Wasserstoff bedeutet und die Zahl 0 oder 1,
 10 falls $R^{1a'}$ Phenyl bedeutet, und
 $n^{a'}$ die Zahl 0 oder 1,
 bedeuten, und, soweit $R^{4a'}$ eine Aminogruppe enthält, deren Hydrochloride.
7. Chloro-(2,3-dimethyl-2,3-butandiolato)-bis-(1-phenyl-1,3-butan-
 15 dionato)-titan(IV).
8. Chloro-(2-hydroxypropanolato)-bis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-
 titan(IV).
- 20 9. Diethoxy-bis-(3-phenyl-2,4-pentandionato)-titan(IV).
10. Bis-(tridecanolato)-bis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-titan(IV).
11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 5 oder
 25 6, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man
- a) eine Tetraalkoxymetall(IV)verbindung $M^a(OR^{4a'})_4$ bzw. $M^{a'}(OR^{4a'})_4$,
 wobei M^a bzw. $M^{a'}$, $R^{4a'}$ bzw. $R^{4a'}$ die vorstehend angegebenen Bedeu-
 tungen haben, unter Feuchtigkeitsausschluß in einem inerten Lösungs-
 mittel mit einem Diketon $R^{1a'}(CH_2)_{m^a}C(O)CHR^{3a'}C(O)R^{2a'}$ bzw.
 30 $R^{1a'}(CH_2)_{m^a}C(O)CHR^{3a'}C(O)R^{2a'}$, wobei $R^{1a'}$ bzw. $R^{1a'}$, $R^{2a'}$ bzw. $R^{2a'}$,
 $R^{3a'}$ bzw. $R^{3a'}$ und m^a bzw. $m^{a'}$ die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,
- b) eine Dihalogenobis-(diketonato)-metall(IV)verbindung
 $[R^{1a'}(CH_2)_{m^a}C(O)CR^{3a'}C(O)R^{2a'}]_2M^aX^a_2$ bzw.
 $[R^{1a'}(CH_2)_{m^a}C(O)CR^{3a'}C(O)R^{2a'}]_2M^{a'}X^{a'}_2$, worin M^a bzw. $M^{a'}$, $R^{1a'}$ bzw.
 35 $R^{1a'}$, $R^{2a'}$ bzw. $R^{2a'}$, $R^{3a'}$ bzw. $R^{3a'}$, X^a bzw. $X^{a'}$ und m^a bzw. $m^{a'}$ die

vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Alkohol HOR^{4a} bzw. $\text{HOR}^{4a'}$ oder dem entsprechenden Alkalialkoholat, worin R^{4a} bzw. $\text{R}^{4a'}$ die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt, oder

- 5 c) eine Verbindung der allgemeinen Formel I^a bzw. $\text{I}^{a'}$, worin n^a bzw. $\text{n}^{a'}$ 0 bedeuten und M^a bzw. $\text{M}^{a'}$, R^{1a} bzw. $\text{R}^{1a'}$, R^{2a} bzw. $\text{R}^{2a'}$, R^{3a} bzw. $\text{R}^{3a'}$, R^{4a} bzw. $\text{R}^{4a'}$ und m^a bzw. $\text{m}^{a'}$ die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Alkohol HOR^{4a} bzw. $\text{HOR}^{4a'}$, worin R^{4a} bzw. $\text{R}^{4a'}$ die oben angegebenen Bedeutungen hat, umgesetzt.

- 10 12. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Komplexverbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 7 bis 10.

13. Kopräzipitate erhalten aus den Metallkomplexen der allgemeinen Formel I,



worin

M. Titan, Zirkon oder Hafnium,

- 20 R^1 Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl oder Phenyl, das durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Trifluormethyl einfach oder mehrfach substituiert sein kann,

- R^2 C_1 - C_8 -Alkyl oder Phenyl, das durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Trifluormethyl einfach oder mehrfach substituiert sein kann,

- 25 R^3 Wasserstoff oder Phenyl,

- R^4 C_1 - C_{18} -Alkyl, das durch Hydroxy, C_1 - C_3 -Alkylamin oder Alkalisulfonatgruppen substituiert sein kann, oder C_5 - C_8 -Cycloalkyl, das durch C_1 - C_5 -Alkylgruppen, Hydroxy oder Alkalisulfonatgruppen substituiert sein kann,

30 X Fluor, Chlor oder Brom,

m die Zahl 0 oder 1, aber nicht 0, wenn R^1 die Bedeutung Wasserstoff hat, und

n die Zahl 0 oder 1,

- 35 bedeuten, und, soweit ein Rest R^4 eine Aminogruppe enthält, deren Hydrohalogeniden und hydrophilen Polymeren.

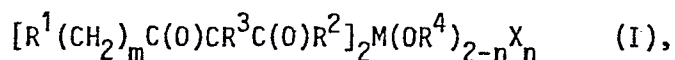
14. Kopräzipitate nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den hydrophilen Polymeren um Polyvinylpyrrolidon handelt.

15. Kopräzipitate nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den hydrophilen Polymeren um Polyoxyethylensorbitanmonofettsäureester (Tween®) handelt.

16. Kopräzipitate nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den hydrophilen Polymeren um Glycerin-Polyethylenglykolricinoleat handelt.

17. Kopräzipitat aus Diethoxybis-(1-phenyl-1,3-butandionato)-titan(IV) und Glycerin-Polyethylenglykolricinoleat (Cremophor®EL).

18. Verfahren zur Herstellung von Kopräzipitaten nach einem der Ansprüche 13 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Lösung eines Metallkomplexes der allgemeinen Formel I,



20

worin

M Titan, Zirkon oder Hafnium,

R^1 Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl oder Phenyl, das durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Trifluormethyl einfach oder mehrfach substituiert sein kann,

25

R^2 C_1 - C_8 -Alkyl oder Phenyl, das durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Trifluormethyl einfach oder mehrfach substituiert sein kann,

R^3 Wasserstoff oder Phenyl,

30

R^4 C_1 - C_{18} -Alkyl, das durch Hydroxy, C_1 - C_3 -Alkylamin oder Alkylsulfonatogruppen substituiert sein kann, oder C_5 - C_8 -Cycloalkyl, das durch C_1 - C_5 -Alkylgruppen, Hydroxy oder Alkylsulfonatogruppen substituiert sein kann,

X Fluor, Chlor oder Brom,

35

m die Zahl 0 oder 1, aber nicht 0, wenn R^1 die Bedeutung Wasserstoff hat, und

n die Zahl 0 oder 1,

bedeuten, und, soweit ein Rest R^4 eine Aminogruppe enthält, deren Hydrohalogenide und eines hydrophilen Polymeren in einem inerten organischen Lösungsmittel bis zur Trockne einengt.

5 19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Lösung des Metallkomplexes und des hydrophilen Polymeren vor dem Einengen Propylenglykol oder Butylenglykol zugibt.

20. Sterile wäßrige Lösungen enthaltend Kopräzipitate nach einem der
10 Ansprüche 13 bis 17.

21. Verwendung der in den Ansprüchen 1 bis 10 angegebenen Metallkomplexe zur Behandlung von Krebskrankheiten.

15

20

25

30

35



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT,

der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung **0073502**

EP 82 10 7914

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE

Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. ³)
X	FR - A - 2 079 013 (FUJI PHOTO FILM CO) * Seite 7, Anspruch 1; Seite 5, Beispiel 3 * --	5,6,11	C 07 F 7/00 7/28 A 61 K 31/28 31/74 9/18
X	GB - A - 1 473 335 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LTD) * Seite 7, Anspruch 1; Seite 3, Zeilen 5-18 * --	5,6,11	
X	US - A - 3 334 067 (DONALD R. WEYENBERG) * Spalte 4, Zeile 56 - Spalte 6, Zeile 45 * --	5,6,11	
A	FR - A - 2 121 289 (GENERAL ELEC-	./.	

RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. ³)

C 07 F 7/00
A 61 K 31/00
9/00

UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.

Vollständig recherchierte Patentansprüche:

Unvollständig recherchierte Patentansprüche: 1-20

Nicht recherchierte Patentansprüche: 21

Grund für die Beschränkung der Recherche: Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers (siehe Art. 52(4) des Europäischen Patentübereinkommens).

Recherchenort

Den Haag

Abschlußdatum der Recherche

12-11-1982

Prüfer

SUTER

KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN

X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie

A : technologischer Hintergrund

O : mündliche Offenbarung

P : Zwischenliteratur

T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze

E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
D : in der Anmeldung angeführtes Dokument
L : aus andern Gründen angeführtes Dokument

& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

0073502

Nummer der Anmeldung

EP 82 10 7914

-2-

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (int. Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
	TRIC CO.) * Seite 16, Anspruch 1 * --	5,6,11	
D,X	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 58, Nr. 4, Februari 18, 1963, Ref. 3343h Columbus, Ohio, US D.M. PURI et al.: "Derivatives of titanium with compds. having bidentate ligands. VI. Derivs. with benzoylacetone" & J. Indian Chem. Soc. 39, 499-506 (1962) * Ganzes Dokument *	5,6,11	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (int. Cl.)
D,X	JOURN. CHEM. SOC. (A) 1970 Seite 904-7 U.B. SAXENA et al.: "Reactions of Zirconium Isopropoxide with β -Diketones and β -Keto-esters" * Seite 904, rechte Spalte, Absatz 2 *	5,6,11	
D,X	JOURNAL OF AMER. CHEM. SOC. Band 79, Seiten 4344-48, 1957 AKIO YAMAMOTO et al.: "Structures of the Reaction Products of Tetraalkoxytitanium with Acetylacetone and Ethyl Acetoacetate" * Seite 4348, linke Spalte, Absatz 2 *	5,6,11	
